

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	細貝 亮介
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 739 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Donor killer immunoglobulin-like receptor haplotype B/x induces severe acute graft-versus-host disease in the presence of HLA mismatch in T-cell replete hematopoietic cell transplantation. (ドナーKIRハプロタイプB/xはHLA不一致T細胞非除去造血幹細胞移植において重症急性GVHDを引き起こす)
論文審査委員	主査 教授 西條 康夫 副査 准教授 瀧澤 淳 副査 教授 齋藤 昭彦

博士論文の要旨

【背景と目的】同種造血幹細胞移植において、NK細胞はGVHD(graft versus host disease)やGVT(graft versus tumor)効果といった免疫反応に重要な役割を果たす。NK細胞の働きを調節する代表的な受容体がKIR(killer immunoglobulin-like receptor)であり、HLAクラスIをリガンドとする。KIRは活性型と抑制型に分けられ、そのシグナルバランスによりNK細胞活性が制御されている。個人がもつKIR遺伝子レパートリーには多様性があるが、そのハプロタイプはKIR2DS4を唯一の活性型KIRとするKIRハプロタイプAと、2~5個の活性型KIRを含むKIRハプロタイプBに大別される。これまでにドナーのKIRハプロタイプが同種造血幹細胞移植に対してどのように影響するのか、様々な報告がなされてきた。ドナーKIRハプロタイプBがGVT効果を高めると同時にGVHDを抑制し、結果的に生存率を向上させるとの報告もある。しかし、ドナーKIRハプロタイプが造血幹細胞移植にどのような影響を与えるのか、一定の結論は出ていない。申請者は新潟大学医歯学総合病院で行われた造血幹細胞移植成績を解析し、ドナーKIRハプロタイプが及ぼす影響を検討した。

【方法】申請者は新潟大学医歯学総合病院で行われた造血器悪性腫瘍に対する同種造血幹細胞移植を後方視的に解析した。1989年から2011年の間に304例の造血幹細胞移植が行われた。そのうち152例でKIR遺伝子のタイピングに必要なドナーDNAが保存されていた。このうちHLA半合致移植、臍帯血移植、抗胸腺グロブリンを投与した移植、非造血器悪性腫瘍に対する移植は除外した。残る106例をドナーKIRハプロタイプA/A群とB/x群(A/BもしくはB/B)に分けて解析した。

【結果】61例がドナーKIRハプロタイプA/A、45例がドナーKIRハプロタイプB/xだった。KIRハプロタイプの割合はこれまでに報告されている日本人のデータと一致していた。ドナーKIRハプロタイプA/A群とB/x群で5年生存率、5年累積再発率、5年無再発死亡率はいずれも有意差がなかった。急性GVHD全体の発症率でも有意差はなかったが、Grade III-IVの重症GVHDに限るとドナーKIRハプロタイプB/x群の発症

率が有意に高かった(A/A4.9% vs B/x20.0%; P=0.02)。KIR ハプロタイプにミッシングリガンドを加味すると、少なくとも1つ以上のミッシングリガンドをもつドナーKIR ハプロタイプ B/x 群がミッシングリガンドをもたない群、及び1つ以上のミッシングリガンドをもつドナーKIR ハプロタイプ A/A 群と比べて急性GVHD(Grade II-IV 及び Grade III-IV)発症率が有意に高かった(Grade III-IV; ミッシングリガンド無し7.7% vs ミッシングリガンド有り A/A5.3% vs ミッシングリガンド有り B/x25.0%; P=0.047)。またKIR ハプロタイプにHLA 一致度を加えて解析すると、HLA 不一致のKIR ハプロタイプ B/x ドナーからの移植で急性GVHD(Grade II-IV 及び Grade III-IV)発症率が有意に高かった(Grade III-IV; HLA 一致 A/A5.7% vs HLA 一致 B/x8.7% vs HLA 不一致 A/A5.3% vs HLA 不一致 B/x37.5%; P=0.006)。

【考察】 ドナーKIR ハプロタイプ B/x 群はA/A 群に比べ、ミッシングリガンドがある場合に重症急性GVHDの発症率が有意に高かった。これはKIRの抑制シグナルが弱く、活性化シグナルが強い場合に重症急性GVHDが増えることを意味し、潜在的なT細胞アロ反応性の増強が急性GVHD増悪に寄与していると考えられる。またHLA 不一致の同種造血幹細胞移植においてもドナーKIR ハプロタイプ B/x 群は急性GVHDの増悪因子だったが、やはりT細胞のアロ反応性が発揮されやすい状況下でNK細胞が急性GVHDを増悪させる可能性があることを示唆する。これらの結果から、同種造血幹細胞移植においてドナーのKIR ハプロタイプを測定することは急性GVHDのリスクを判定する一助になると考えられる。HLA 不一致移植でドナーがKIR ハプロタイプ B/x である場合は重症急性GVHDの危険性が高く、抗胸腺グロブリンでT細胞のアロ反応性を抑制するなどGVHD予防の強化が推奨される。申請者の検討は少数例であるため確定的な結論を導き出すことはできず、今後も更なる検討を要する。

審査結果の要旨

NK細胞の働きは主に活性型KIRと抑制型KIRのシグナルバランスにより制御されるが、個人がもつKIR遺伝子の組み合わせからKIRハプロタイプはA群とB群に大別される。今回新潟大学医歯学総合病院で行われた造血幹細胞移植を解析し、ドナーKIRハプロタイプが移植成績に及ぼす影響を検討した。1989年から2011年の間行われた造血幹細胞移植のうち、ドナーKIR遺伝子タイピングが可能だった106例を対象とした。Grade III-IVの急性GVHDはドナーKIRハプロタイプB群の発症率が有意に高かった。KIRハプロタイプにHLA一致度を加えて解析すると、HLA不一致のKIRハプロタイプB群ドナーからの移植でGrade II-IV及びIII-IV急性GVHD発症率が有意に高かった。HLA不一致の造血幹細胞移植においてドナーKIRハプロタイプB群が急性GVHDの増悪因子だったことは、T細胞アロ反応性が発揮されやすい状況下でNK細胞が急性GVHDを増強する可能性を示唆する。本論文は、同種造血幹細胞移植においてドナーのKIRハプロタイプを測定することは急性GVHDのリスクを判定する一助になることを示した研究であり、学位論文として価値を認める。